

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی

بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

بررسی تاثیر داروی Colofac در درمان شقاق مقعد حاد

در سال های ۸۹-۱۳۸۸

دانشجو:

راحله ابوالفتحی ممتاز

استاد راهنما

دکتر حمید رضا علیزاده اطاقور

استادیار بخش جراحی عمومی

استاد مشاور

دکتر کامران میرزایی

استادیار پزشکی اجتماعی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

مرداد ۱۳۹۰

تقدیم به پدر و مادر عزیزم که همواره در پناهمان بوده ام.

تشکر و قدردانی

از زحمات بی دریغ اساتید ارجمند جناب آقای دکتر علیزاده و دکتر میرزایی
کمال تشکر را دارم.

چکیده

مقدمه : شقاق مقعد یک وضعیت نسبتاً شایع است که در آن یک پارگی در آنودرم منجر به اسپاسم اسفنکتر داخلی آنال می شود که خود به ایجاد درد، افزایش پارگی و کاهش خونرسانی به آنودرم منتهی می شود. سیکل درد، اسپاسم و ایسکمی باعث ایجاد زخمی با ترمیم نامناسب شده که تبدیل به یک شقاق مزمن می شود. هدف اصلی در درمان شقاق مقعد حاد کاهش اسپاسم مقعد می باشد. در این مطالعه به تاثیر داروی Colofac به عنوان یک آنتی اسپاسمودیک در درمان شقاق مقعد حاد می پردازیم. روش کار : مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی (clinical trial) است که طی مدت یک سال در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی جراحی ابوالفضل بوشهر طی سال ۸۹-۱۳۸۸ انجام شد. در این مطالعه بیماران پس از گرفتن رضایت، معاینه و تایید وجود شقاق مقعد حاد بصورت تصادفی به دو گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند و و به یک گروه داروی Colofac بصورت قرص ۱۳۵mg دو بار در روز و به گروه کنترل ژل لیدوکائین موضعی و کپسول Celecoxib داده شد و به هر دو گروه توصیه به مصرف فیبر و لگن آب گرم گردید. پس از معاینات در مراجعات بعدی، تاثیر داروی Colofac در درمان شقاق مقعد حاد مورد بررسی قرار گرفت. بحث و نتیجه گیری : با توجه به نتایج آماری بدست آمده در این مطالعه، تفاوت آماری معنی داری بین درمان با Colofac و درمان های روتین شقاق مقعد حاد وجود دارد و می توان از این دارو به عنوان درمان این بیماری و کاهش هزینه بستری و درمان استفاده کرد. در این مطالعه مشخص شد سن و جنس نقشی در خاصیت آنتی اسپاسمودیک Colofac ندارد و به راحتی می توان آن را تجویز نمود.

کلید واژه ها: شقاق مقعد حاد، درمان، آنتی اسپاسمودیک، Colofac

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول	
۱-۱- کلیات	۲
۱-۲- بیان مسئله	۴
۱-۳- اهداف و فرضیات	۱۱
فصل دوم	
۲- مروری بر متون	۱۳
فصل سوم	
۳- مواد و روش کار	۱۶
فصل چهارم	
۴- نتایج	۱۸
فصل پنجم	
۵- بحث و نتیجه گیری	۲۵
منابع	۲۶
خلاصه ی انگلیسی	۲۸
پیوست ها	۳۰

مقدمه

۱-۱- کلیات

شقاق مقعد یک وضعیت نسبتاً شایع است که در افراد جوان و میانسال و اغلب در سه ماهه سوم

بارداری و در دوره post partum دیده می شود (۱).

شقاق مقعد یک پارگی در آنودرم واقع در دیستال خط دندانه ای می باشد. تصور می شود

پاتوفیزیولوژی شقاق مقعد با تروما ناشی از عبور مدفوع سفت یا اسهال طولانی مرتبط باشد. یک پارگی در

آنودرم منجر به اسپاسم اسفنکتر داخلی آنال می شود که خود به ایجاد درد، افزایش پارگی و کاهش خونرسانی

به آنودرم منتهی می شود. سیکل درد، اسپاسم و ایسکمی باعث ایجاد زخمی با ترمیم نامناسب شده که تبدیل به

یک شقاق مزمن می شود (۲).

نشانه های مشخصه آن شامل درد با احساس پارگی به دنبال اجابت مزاج و دیدن خون روشن می

باشد. بیماران ممکن است از یک اسپاسم آنال شدید و دردناک که تا چندین ساعت بعد از یک حرکت روده به

طول می انجامد نیز شکایت کنند (۲). این علائم در نوع کیفیت زندگی افراد مهم می باشد در نتیجه درمان موفق

شقاق مقعد در بهبود کیفیت زندگی، بسیار موثر می باشد (۱).

درمان خط اول به منظور کاهش تروما به مقعد شامل عوامل حجم زا، نرم کننده های مدفوع و نشستن

در لگن آب گرم می باشد. درمان جراحی برای شقاق های مزمنی که به درمان طبی پاسخ نداده اند توصیه می

شود (۲).

همانطور که گفته شد پاتوفیزیولوژی شقاق مقعد با تروما ناشی از عبور مدفوع سفت یا اسهال طولانی

مرتبط می باشد و این وضعیتی است که در سندروم روده تحریک پذیر (IBS)^۱ دیده می شود. IBS یک

اختلال عملکردی روده ای خیلی شایع است که بصورت ۲۵-۱۰٪ جمعیت عمومی تخمین زده می شود (۳).

تغییر در اجابت مزاج ثابت ترین تظاهر بالینی در IBS است. شایعترین الگوی تغییر اجابت مزاج

یبوست و اسهال متناوب است که معمولاً یکی از علائم فوق غالب است (۴). بروز شقاق مقعد بصورت معنی

¹ -Irritable Bowle Syndrom

داری در IBS با غلبه یبوست بزرگتر از گروه کنترل بوده است و نتایج بدست آمده پیشنهاد کردند که درمان موجب کاهش عوارض و کاهش هزینه ها خواهد شد(۵).

درمان در IBS شامل: رژیم پر فیبر، اجتناب از مصرف محرکها مثل قهوه، کاهش استرس، مشاوره و ورزش منظم، داروهای ضد اسهال، ملین برای یبوست، ضد افسردگی ها(۶) و عوامل ضد اسپاسم شامل Colofac و یا Hyoscin (یک آنتی موسکارینی) می باشد که در کاهش اپیزودهای درد در IBS با ارزش می باشد(۷).

Colofac به سه شکل suspension(10mg/ml)، قرص با پوشش قندی(100mg,135mg) و کپسول modified release (200mg) موجود است. موارد استفاده آن شامل IBS و اسپاسم معده ای روده ای ثانویه به بیماری های ارگانیک می باشد(۸). عوارض جدی ناشی از آن وجود ندارد و عوارض اش کمتر از آنتی موسکارینی هاست(۹).

همانطور که اشاره شد شقاق مقعد یک وضعیت نسبتاً شایع می باشد که کیفیت زندگی افراد را متاثر می سازد و هدف اصلی در درمان آن کاهش اسپاسم مقعد می باشد. بنابراین با توجه به ارتباط شقاق مقعد و تاثیر داروی Colofac در کاهش اسپاسم، در این مطالعه بر آن شدیم که تاثیر این دارو را بطور مستقیم بر درمان شقاق مقعد حاد مورد بررسی قرار دهیم.

۱-۲- بیان مسئله

شقاق مقعد یک پارگی در آنودرم واقع در دیستال خط دندان ای می باشد. تصور می شود پاتوفیزیولوژی شقاق مقعد با تروما ناشی از عبور مدفوع سفت یا اسهال طولانی مرتبط باشد. یک پارگی در آنودرم منجر به اسپاسم اسفنگتر داخلی آنال می شود که خود به ایجاد درد، افزایش پارگی و کاهش خونرسانی به آنودرم منتهی می شود. سیکل درد، اسپاسم و ایسکمی باعث ایجاد زخمی با ترمیم نامناسب شده که تبدیل به یک شقاق مزمن می شود(۲).

اکثر شقاق های مقعد در خط وسط خلفی ایجاد می شوند. ۱۵-۱۰٪ آنها در خط وسط قدام ایجاد می

شوند و کمتر از ۱٪ شقاق ها خارج از خط وسط پدید می آیند (۲).

شقاق مقعد یک وضعیت شایع است و علامت اصلی آن شامل درد آنال و خونریزی است (۱۰). درد

شدید است و معمولاً بصورت عبور شیشه شکسته توصیف می شود. این درد سوزشی ممکن است چندین

ساعت بعد از اجابت مزاج در برخی بیماران ادامه یابد. خونریزی متوسط است و بصورت نقاط خون روشن

روی مدفوع یا دستمال توالت اتفاق می افتد (۱). بیماران ممکن است از یک اسپاسم آنال شدید و دردناک که

تا چندین ساعت بعد از یک حرکت روده به طول می انجامد نیز شکایت کنند (۲).

شقاق مقعد در بزرگسالان جوان تا میانسال و اغلب در سه ماهه سوم حاملگی و دوره post partum

اتفاق می افتد (۱).

در معاینه فیزیکی غالباً شقاق را می توان با جدا کردن ملایم سرین ها در آنودرم مشاهده نمود. معمولاً

به حدی حساسیت دارند که تحمل معاینه انگشتی رکتوم، آنوسکوپ یا پروتوسکوپ را ندارند. شقاق حاد یک

پارگی سطحی در آنودرم دیستال می باشد و تقریباً همیشه با اقدامات طبی بهبود می یابد. شقاق های

مزمن، زخم و حاشیه های برآمده به همراه رشته های سفید اسفنگتر داخلی آنال قابل مشاهده در قاعده زخم

ایجاد می نمایند. غالباً یک زائده پوستی (skin tag) خارجی و یا یک پایلای آنال هیپرتروفی شده در داخل

وجود دارد. درمان این شقاق دشوارتر است و ممکن است به جراحی نیاز باشد (۲).

یک شقاق مقعد مزمن که در موقعیت جانبی قرار گرفته است ممکن است دال بر بیماری زمینه ای از

قبیل بیماری کرون، ویروس نقص ایمنی انسانی، سیفلیس، سل یا لوکمی باشد. در صورتی که تشخیص مشکوک

باشد یا یک شک به وجود علتی دیگر برای درد پری آنال از قبیل آبسه یا فیستول وجود داشته باشد، ممکن

است به معاینه زیر بیهوشی نیاز باشد (۲).

درمان بر قطع سیکل درد، اسپاسم و ایسکمی که مسئول ایجاد شقاق در مقعد تصور

می شود، متمرکز می باشد. درمان خط اول به منظور کاهش ترما به مقعد شامل عوامل حجم زا، نرم کننده های

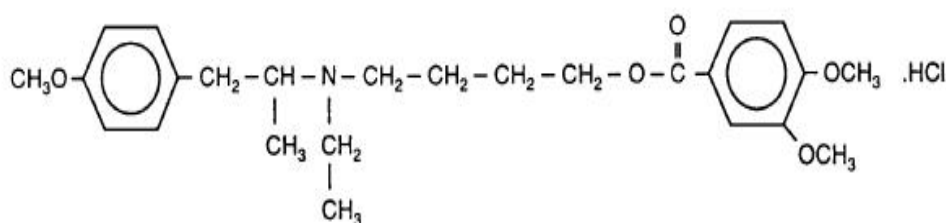
مدفوع و نشستن در لگن آب گرم می باشد. افزودن ژل لیدوکائین ۲٪ یا سایر کرم های مسکن می تواند درمان علامتی بهتری ایجاد نماید. از پماد نیتروگلیسرین ۲٪ به طور موضعی جهت بهبود جریان خون استفاده شده است ولی غالباً سردرد شدیدی ایجاد می نماید. از بلوک کننده های کانال کلسیم (نیفدپین و دیلتیازم) خوراکی و موضعی نیز به منظور بهبود بخشیدن به شقاق ها استفاده شده است و ممکن است عوارض جانبی کمتری نسبت به نیترات های موضعی داشته باشند. از داروهای جدیدتر، از قبیل آرژنین (رها کننده نیتریک اکسید) و بتانکول موضعی (یک آنتاگونیست موسکارینی) نیز برای درمان شقاق استفاده شده است. درمان طبی در اکثر موارد شقاق حاد موثر است ولی تنها حدود ۶۰-۵۰ درصد شقاق های مزمن را بهبود می بخشد. سم بوتولینیم با جلوگیری از آزادسازی استیل کولین از پایانه های عصبی پیش سیناپسی، یک فلج عضلانی موقتی ایجاد می کند. تزریق سم بوتولینیم به عنوان جایگزینی برای اسفنگتروتومی جراحی در درمان شقاق مزمن پیشنهاد شده است. به درمان جراحی برای درمان شقاق های مزمنی که به درمان طبی پاسخ نداده اند توصیه شده است و برای اکثر جراحان اسفنگتروتومی داخلی جانبی اقدام انتخابی می باشد. هدف از این اقدام کاهش اسپاسم اسفنگتر داخلی از طریق برش قسمتی از عضله می باشد. عود در ۱۰٪ بیماران ایجاد می شود و خطر بی اختیاری (معمولاً به گاز) از ۱۵-۵٪ متغیر می باشد (۲).

Mebeverine hydrochloride (Colofac) یک دارو با استفاده گسترده در سندروم

روده تحریک پذیر (IBS) است (۱۱).

ساختار آن شامل 4-[ethyl-[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl] aminobutyl veratrate

hydrochloride مشتق شده از فنیل اتیل آمین است (۱۲).



mebeverine hydrochloride

C₂₅H₃₅NO₅.HCl

mol wt 466.0

این دارو به سه شکل suspension (10mg/ml)، قرص با پوشش قندی (100mg, 135mg) و کپسول modified release (200mg) موجود است (۱۱).

فارماکولوژی:

Mebeverine یک اثر شل کننده غیر اختصاصی مستقیم روی عروق، قلب و دیگر ماهیچه های صاف دارد. مطالعات نشان داد که اثر آنتی اسپاسمودیک این دارو مخصوص سیستم خاصی از بدن نمی باشد و با سه مکانیسم زیر عمل می کند:

- تعویض یون کلسیم و استحکام غشاها با اثر مستقیم بر ماهیچه ها
- دارای خاصیت رقابتی آنتی موسکارینی در حدود ۰/۱-۰/۰۵ برابر آتروپین
- دارای خاصیت بی حسی موضعی با پتانسیل مهار سمپاتیک به علت مهار کردن دریافت نورآدرنالین در پایانه های عصب سمپاتیک

در مطالعات *in vitro* نشان داده شد Mebeverine دارای اثری آنتی اسپاسمودیک شبیه پاپاورین (Papaverine) روی ایلئوم، رحم و کیسه صفرا است و دارای یک فعالیت قوی بی حسی موضعی است (۱۲).

در آزمایشات *in vivo* بر گونه های مختلف دیده شد قدرت Mebeverine ۳-۵ برابر بیشتر از پاپاورین در مهار اسپاسم عضلات صاف است و در برطرف کردن اسپاسم اسفنگتر Oddi در Rabbit ها نقش دارد. همچنین مشخص شد Mebeverine اثرات اندکی بر پریستالتیس طبیعی روده دارد ولی اثرات آنتی اسپاسمودیک آن با القا شدن حرکات روده ای و افزایش حرکات شروع می شود. همانطور که گفته شد اثرات آنتی اسپاسمودیک آن بر همه قسمتهای دستگاه گوارش است ولی در برخی آزمایشات مشخص شد که اثرات آن بر ماهیچه صاف کولون بیشتر است (۱۲).

مطالعه بر قرص ۱۰۰mg Mebeverine نشان داد که این دارو اثرات آنتی کولینرژیک مرکزی ندارد و اثرات محیطی آن کمتر از ۰/۰۰۱ برابر از آتروپین است. همچنین اثرات مرکزی ضد درد یا depressant ندارد و فقط در دوزهای بالا اثرات تحریک مرکزی دارد. این دارو موجب مهار گانگلیون ها یا تداخل در انتقال ماهیچه ای عصبی نمی شود. تزریق داخل وریدی این دارو در حیوانات موجب ایجاد آریتمی قلبی، برادی کاردی و تغییرات ECG می شود (۱۲).

فارماکوکینتیک:

حداکثر میزان دارو بعد از ۱-۳ ساعت از مصرف، ایجاد می شود و حدود ۷۵٪ آن با آلبومین سرم باند می شود. بزرگترین راه ترشح متابولیت های Mebeverine از طریق ادرار (۹۵٪) می باشد و معمولاً طی ۲ ساعت رخ می دهد (۱۲).

اندیکاسیونهای مصرف:

Mebeverine در درمان IBS (کولون تحریک پذیر، کولون اسپاستیک، بیماری های عملکردی روده، یبوست اسپاستیک، اسهال عصبی) اندیکاسیون دارد و در درمان علائم آن از جمله درد و کرامپ شکمی، اسهال (با یا بدون دوره های یبوست) و نفخ شکمی تاثیر دارد.

کنترا اندیکاسیون:

- حساسیت به اجزاء تشکیل دهنده آن
- مصرف آن در موارد زیر باید با احتیاط باشد: دیس ریتمی های قلبی بویژه در بیماران با بلاک دهلیزی بطنی نسبی یا کامل و یا بیماری ایسکمیک قلبی شدید یا آنژین ها-اختلالات کبدی از جمله بیماران با بیماری های کبدی پیشرفته مثل سیروز (راه متابولیسم دارو)-بیماری های کلیوی پیشرفته (راه ترشح دارو)-بیماران با عدم تحمل لاکتوز، بیماران با مشکلات ارثی عدم تحمل گالاکتوز یا سوء جذب گلوکز-گالاکتوز بعلت وجود پوشش لاکتوزی قرص

ها (۸۰mg هر قرص)-بیماران با مشکلات ارثی عدم تحمل فروکتوز، سوء جذب

گلوکز-گالاکتوز یا ساکاروز-مالتاز بعلت وجود ساکاروز در پوشش قرص ها(۱۲)

استفاده در بارداری: (گروه B6)

اثر منفی بر رشد جنین دیده نشده ولی مصرف آن در طول سه ماهه اول توصیه نمی

شود.اثرات تراژوژنی در مطالعات تراژولوژی در Rat ها و Rabbit ها دیده نشده است(۱۲).

مصرف در طول شیردهی:

Mebeverine در شیر ترشح می شود(کمتر از ۱۰mcg/ml در مصرف خوراکی ۱۰۰mg

Mebeverine hydrochloride) هر چند مدرکی بر تاثیر منفی آن بر نوزاد در دسترس نیست ولی به هر حال

بهتر است اثرات مثبت و منفی آن در حین شیردهی در نظر گرفته شود(۱۲).

عوارض دارو:

عوارضی که در مطالعات بالینی دیده شده شامل سرگیجه،سوزش سر دل،سوء هاضمه، بی خوابی،بی

اشتهایی،سردرد،کاهش تعداد نبض،یبوست و ضعف عمومی.

در موارد خیلی نادر واکنش های آلرژیک گزارش شده است از جمله کهیر،آنژیو ادم و اگزانتم(۱۲)

مقدار مصرف:

دوز بزرگسالان مورد استفاده در IBS قرص ۱۳۵mg سه بار در روز قبل یا حین غذا یا کپسول

۲۰۰mg دو بار در روز می باشد که بعد از چند هفته مصرف و ایجاد تاثیرات لازم ممکن است دوز به تدریج

کاهش داده شود(۱۲).

مصرف بیش از اندازه دارو:

اطلاعاتی از مصرف بیش از اندازه دارو در انسان در دسترس نیست. از لحاظ تئوری ممکن است در دوزهای زیاد موجب تحریک CNS شود. اطلاعاتی جهت درمان دوزهای بالا وجود ندارد ولی درمان های اولیه شامل القاء استفراغ ، شستشوی معده و درمان های حمایتی پیشنهاد می شود (۱۲).

۳- اهداف و فرضیات

اهداف اصلی طرح

بررسی تاثیر Colofac در درمان شقاق مقعد حاد در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه ابوالفضل

بوشهر طی سال تحصیلی ۱۳۸۸-۸۹

اهداف فرعی طرح

۱. تعیین فراوانی شقاق مقعد حاد در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه جراحی عمومی

۲. تعیین فراوانی شقاق مقعد حاد در افراد مونث نسبت به افراد مذکر در بیماران مراجعه کننده به

درمانگاه جراحی عمومی

اهداف کاربردی طرح

۱. جلوگیری از تبدیل شقاق حاد به شقاق مزمن و در نتیجه کاهش هزینه های بستری و درمان

بیماران

۲. کاهش از عوارض ناشی از درمان شقاق مقعد مزمن